

特別講演会要旨

| | |
|-----|---|
| 雑誌名 | 東北医学雑誌 |
| 巻 | 124 |
| 号 | 1 |
| ページ | 173-180 |
| 発行年 | 2012-06 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/00128431 |

特 別 講 演 会 要 旨

2011 年 11 月から 2012 年 5 月までの間に東北医学会主催で行われた特別講演会は次のとおりです。

1. 2011 年 11 月 10 日 (木) 行動医学分野担当

Emeran A. Mayer, M.D., Professor of Medicine and Psychiatry : Center for Neurobiology of Stress, Division of Digestive Diseases, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles

“Brain Imaging in Functional Gastrointestinal Disorders”

要旨 : Functional gastrointestinal (GI) disorders such as irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD) are common, have a significant effect on health related quality of life of affected patients and are responsible for considerable health care expenditures. Yet, despite decades of worldwide research, a general accepted pathophysiology has not been established, and drug development efforts have generally been disappointing. There are at least three factors contributing to this situation : 1) The almost exclusive reliance on subjective symptom based diagnoses, which has resulted in a heterogeneous group of patients classified under a particular syndrome (e.g. IBS, FD), with artificial separation between multiple upper and lower “syndromes”. 2) The erroneous assumption that subjective symptoms, such as pain and discomfort are generated by a linear transmission of altered gastrointestinal signals to the brain. 3) The nearly exclusive focus on a specific gut related pathology explaining the symptom complex. Functional and structural brain imaging in functional GI disorder research is based on the following concepts : 1) Spontaneous symptoms in these disorders are a multidimensional experience, with interoceptive, affective, cognitive and memory based components. 2) Using multimodal brain imaging techniques, it is possible to deconstruct the complex pain experience, and the associated autonomic nervous system responses into its individual components (“endophenotypes”). Functional brain imaging studies have identified alterations in the responsiveness of certain brain regions (including insula and anterior cingulate cortex) in response to visceral and psychological stimuli in both IBS and FD patients. Connectivity analyses have shown alterations in the effective connectivity between such regions, and have identified altered connectivity patterns within interoceptive, emotional arousal and cortico-limbic-pontine circuits. Some studies have shown correlations of these alterations and gene

polymorphisms. More recent studies into cortical morphometric alterations, have identified structural grey matter alterations in some of these same brain regions, and studies into white matter abnormalities are showing alterations in white matter tracts connecting affected regions. The activity and connectivity of some of these circuits can be modulated by pharmacological probes, such as CRF-R1 antagonism and acute tryptophan depletion. Based on the data available today from brain imaging studies performed in IBS and FD, and from brain imaging studies in the field of pain and psychiatric diseases, it is suggested that a) patterns of brain imaging abnormalities distinguish healthy control subjects from patients ; b) subgroups of patients exist within symptom criteria defined syndromes ; c) similar subgroups can be identified in IBS and FD patients. These findings have important implications for drug development efforts including target identification and better clinical trial designs.

References

- 1) Hubbard, C.S., Labus, J.S., Bueller, J., Stains, J., Suyenobu, B., Dukes, G.E., Kelleher, D.L., Tillisch, K., Naliboff, B.D., and **Mayer, E.A.** (2011) Corticotropin-releasing factor receptor 1 antagonist alters regional activation and effective connectivity in an emotional arousal circuit during expectation of pain threat. *J. Neurosci.*, **31**, 12491-12500.
- 2) Labus, J., **Mayer, E.A.**, Kilkens, T., Evers, E., Brummer, R.J., Backes, M., and van Nieuwenhoeven M. (2011) The effect of acute tryptophan depletion (ATD) on the activity and connectivity of an emotional arousal network during visceral pain. *Gut*, [Epub ahead of print]
- 3) Kilpatrick, L., Labus, J.S., Coveleskie, K., Hammer, C., Rappold, G., Tillisch, K. Bueller, J.A., Suyenobu, B., Jarcho, J., McRoberts, J.A., Niesler, B., and **Mayer, E.A.** (2011) The 5HT3A gene polymorphism c.-42C>T influences amygdala responsiveness in female IBS patients and healthy subjects. *Gastroenterology*, [Epub ahead of print]
- 4) **Mayer, E.A.**, Naliboff, B.N., and Craig, A.D. (2006) Neuroimaging of the brain-gut axis : From basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology*, **131**, 1925-1942.
- 5) Berman, S.M., Naliboff, B.N., Suyenobu, B., Labus, J.S.,

Stains, J., Ohning, G., Kilpatrick, L., Bueller, J.A., Ruby, K., Jarcho, J., and Mayer, E.A. (2008) Female IBS patients show altered anticipatory responses which predict the brain's enhanced response to pelvic visceral stimulus. *J. Neuroscience*, **28**, 349-359.

- 6) Labus, J.S., Naliboff, B.N., Fallon, J., Berman, S.M., Suyenobu, B., Bueller, J.A., Mandelkern, M., and Mayer, E.A. (2008) Sex differences in brain activity during aversive visceral stimulation and its expectation in patients with chronic abdominal pain: a network analysis. *Neuroimage*, **41**, 1032-1043.
- 7) Mayer, E.A. (2011) Gut feelings: the emerging biology of gut-brain interactions. *Nat. Rev. Neurosci.*, **12**, 453-466.

(文責: 福土 審)

2. 2011年11月11日(金)病理診断学分野担当

Gail S. Prins, PhD: Departments of Urology and Physiology & Biophysics University of Illinois at Chicago

“Developmental Reprogramming by Natural and Environmental Estrogens: Implications for Prostate Disease”

要旨: While early-life estrogens are thought to play a physiological role in normal prostate gland development and function, inappropriate estrogenic exposures during development either in timing, dose or type can reprogram the gland and increase susceptibility to abnormal growth with aging including carcinogenesis. Our research using a rat model indicates that estrogen imprinting of the prostate is mediated through structural reorganization of the gland early in life as well as epigenomic reprogramming that together permits life-long memory of the inappropriate developmental exposures. To assess whether the human prostate may be similarly reprogrammed during early life by hormones and endocrine disrupting chemicals (EDCs), we have developed *in vitro* and *in vivo* models using normal human prostate stem/progenitor cells. Cultured prostaspheres composed of prostate stem and early-stage progenitor cells express robust levels of ER α , ER β and GPR30 and exhibit a proliferative response with increased stem cell side populations to low-dose estradiol and the bisphenol A (BPA), an EDC with estrogenic actions. Further, developmental exposure of recombinant human/rat prostates to BPA *in vivo* results in increased incidence of estrogen-induced PIN and prostate cancer. Together these findings indicate that early stage progenitor and stem cells in the human prostate may be direct targets of EDCs and suggest that humans may be susceptible to prostate disease in a manner similar to the rodent models.

(文責: 笹野公伸)

3. 2011年11月11日(金)放射線科担当

Robert L. Vogelzang MD: Professor of Radiology Northwestern University Medical School Chicago, IL

“Treatment of High-Flow AVMs Using The Transvenous Approach”

要旨: Arteriovenous malformations (AVMs) are extremely problematic, symptomatic but very uncommon congenital lesions which can affect any part of the body. The symptoms produced by these lesions are highly varied but may include venous ulceration, hemorrhage and high output cardiac failure. Historically, attempts at surgical resection have inevitably been met with extremely limited success and high rates of recurrence. Indeed, many operative approaches involve wide excisions and amputations and still with persistence of lesions at resection margins.

In the past 30 years interventional endovascular techniques have been promoted for the treatment of vascular malformations. These have been somewhat successful, however for the most part, the common agents used—particles, coils and other large occlusive agents have not been successful at permanently eliminating or curing the lesions. A careful reading of the literature and clinical experience with these patients points out that most authors describe “control” of lesions but not cure.

In the 1980s Dr. Wayne Yakes of Denver, Colorado first described the curative benefits of intra-arterial ethanol for the cure of difficult and problematic high flow arteriovenous malformations. Pure ethanol is an extremely toxic agent and as a result, this method was difficult, labor intensive and very dependent on meticulous technique to produce the results claimed by Yakes. Ethanol was infrequently successful in the hands of the vast majority of practitioners who saw small numbers of AVMs per year and there were numerous reports of serious injuries and death from the inappropriate use of alcohol largely because it was not introduced with the appropriate caution or in the right location.

More recently, we have discovered that a considerable number of high flow AVMs can be treated via the transvenous route in a simple method that produces outstanding results and very low complication rates. This route affords a measure of safety and simplicity that has simply not been previously available.

The basic principles of this method include:

- 1) Identification of a proper and suitable AVM. This includes AVMs in which the largest outflow component is a large vein itself, or one in which there is a dominant outflow vein
- 2) The use of direct puncture and “packing” of the venous

outflow structure with coils

- 3) Control of the residual malformation with the use of small amounts of ethanol introduced into the coil pack.

The results of these interventions have been remarkable ; many AVMs including extensive large and impossible to treat lesions have been cured in one or two steps. This lecture will demonstrate the method and show early and late results in a large series of such lesions and patients treated over the past 10 years.

(文責：高橋昭喜)

4. 2011 年 11 月 29 日 (火) 応用脳科学研究分野

Dr. Harry R. MOODY : Office of Academic Affairs, AARP

“The Ethics of Autonomy : A Helpful American Export or Ethnocentric Blindness ?”

要旨：現代のグローバル社会において異なる文化圏の間を行き交うものは人間や商品にとどまらず、理念や信条も一方から他方へとまた伝播していく。日本からアメリカに輸出された礼儀正しさや敬意、アメリカから日本に輸出された自律の観念などがその例である。これらの理念の背景には、アジア文化圏における団結や年長者の威厳、英米文化圏における個人の自律性や自主性を重んじる価値観が存在する。

生命倫理の分野では、アメリカは医療行為におけるインフォームド・コンセントの概念を世界に向けて積極的に輸出してきた。この概念は、サービスの提供者が対象者に正確かつ十分な情報を伝えることで、対象者が自らの責任においてサービス受給の是非を決定するべきであるという理念を表している。しかし、この個人主義と自律性に基づく理念に対しては多くの批判も寄せられている。昨今の世界的経済危機は、人間の合理性を過度に自明視し、欲深さや混乱といった不合理性を考慮に入れて来なかったことに原因の一端があるのかもしれない。生命倫理との結びつきが強い医療・保健分野の例を挙げれば、過食による健康不良、過度の自己投薬、医療予算の偏在、罹患予防と社会保険の軽視、医療過誤の多発、高齢の低所得者層への無関心など、インフォームド・コンセントの理念では対応し切れない問題が次々と現れている。

また、現代社会が直面しつつある深刻な問題として少子高齢化が挙げられる。しかしその背後には、加齢はある種の疾病であり、社会の高齢化は破壊への道であるという英米文化圏において支配的な考えが見え隠れしている。加齢に抗い、寿命を延ばすことが社会の老化を食い止める方策であるかのように言われることもあるが、持続可能性の観点からは決して望ましいやり方ではない。特定の文化圏における理念や信条を絶対視することは避け、異なる文化圏同士の対話を通じた学び合いにより、人類はこの問題を乗り

り越えるべきである。

この問題に対するひとつの解決策として、私は positive aging の理念を提唱したい。賢く生産的な老いを追求して最期まで社会に参加するべきというこの理念には、“我々は地球を次の世代から借り受けている”というアジア文化圏との対話を通じて得た洞察が含まれている。そして、我々にとって“生きることは『生命の環』(the great circle of life)の中にある”という世界観の再発見を象徴するものである。

(文責：川島隆太)

5. 2011 年 12 月 9 日 (金) 感染症態学分野担当

凌虹教授 : Harbin Medical University

“VNTR genotypes and the resistance of the Mycobacteria tuberculosis prevalent in Heilongjiang Province, China”

要旨：ハルビン医科大学は東北大学医学部と学術交流協定を結び、感染症態学分野が主体となり共同研究を続けている。ハルビン医科大学微生物学教室副主任、寄生虫学教室主任 凌虹教授はエイズ予防財団のリサーチレジデントとして東北大学で三年以上研究をし、その後我々との共同研究論文を 10 篇以上作成している。今回は予防医学協会の招請で来日し、5 日間仙台に滞在していた中で、12 月 9 日に“VNTR genotypes and the resistance of the Mycobacteria tuberculosis”の講演を行った。既に我々の共同研究 J. Clin. Microbiol. 2011 Apr ; 49 (4) : 1354-1362. Epub 2011 Feb 16. に発表した内容の継続研究である。中国は我が国との交流が活発であるので、輸入感染症としての多剤耐性結核対策を立案する際に、同地に流行している結核菌株についての知見を蓄積することは意義がある。そこで、中国東北部で採集した結核菌の分子疫学的解析を行った。

アジア諸国では北京型が多く流行している。この型は薬剤耐性と密接に関連していることも知られている。黒竜江省においては原発性と獲得性の MDR はそれぞれ 55.6% と 71.6% で極めて高いことが知られている。昨年度までのわれわれの研究により、同地において北京型が 89.5% を占め極めて高かったが北京型により MDR が多いという知見は得られなかった。また、MIRU-VNTR loci を用いた検索では、クラスター率が 10% で、流行は活動性ではないという証拠を得た。さらにクラスターを含めた分子疫学的な特徴を、SNP 解析により明らかにした。た北京型結核菌株は modern type が大半で、old type が主流となっている我が国とは異なっていた。このようにハルビンの結核菌の遺伝子型の共同研究は両国における抗結核対策に貢献する。

(文責：服部俊夫)

6. 2011年12月21日(水)公衆衛生学分野担当

Ichiro Kawachi: Professor of Social Epidemiology,
Department of Society, Human Development & Health,
Harvard School of Public Health

“ソーシャルキャピタルの健康影響”

要旨: ソーシャルキャピタルとは、ネットワークや他の社会構造への参加を通じて得られるようになる資源のことである。ソーシャルキャピタルを直訳すると“社会資本”となるが、ソーシャルキャピタルは、橋や道路などのハードなものを指すのではなく、人間関係やグループ間の信頼や規範、ネットワークといったソフトな社会資本を指す概念である。例えば日本に古くからある「情けは人のためならず」「持ちつ持たれつ」「お互い様」といった互酬性の規範や、地域の人々への信頼や絆などがソーシャルキャピタルに当てはまる。ソーシャルキャピタルの測定法としては、例えば、「あなたは、まわりの人を信頼できますか?」という質問に対して、「とても当てはまる」から「全く当てはまらない」までの5段階で質問をすることで評価を行うことができる。ソーシャルキャピタルと様々な健康指標の間に関連がある事を示した先行研究が多数存在する。アメリカの双子944組のデータを用いて解析を行った研究によると、社会的信頼感は、主観的身体的精神的健康や抑うつ症状と関連していると報告されている。また、1995年のシカゴで起こった熱波の際には、独居であったり社会的活動を行っていなかったり自宅に引きこもっているなど社会的な関係性が貧しいような人において、死亡率が高かったことが報告されている。ソーシャルキャピタルが健康を促進するメカニズムとしては、1) 密なネットワークにより、健康により情報がより伝達される、2) 地域の組織により健康によりサービスが提供される、3) 住民間の摩擦が少なく、治安が良くなる、4) 地方自治体の行政サービスの質が高まる、などが考えられている。

(文責: 辻 一郎)

7. 2012年1月13日(金)感染病態学分野担当

Dr. Talitha Lea V. Lacuesta: SACCL/SLH

“Dengue Case Classification and Management”

要旨: San Lazaro 病院は1577年に設立された感染症を主体としてフィリピンの公立病院である。東北大学医学部と学術交流協定を結び、感染病態学分野が主体となり既に7年間共同研究を続けている。Blood-Borne Disease 分野のLacuesta 医師とは2009年からデングウイルス共同研究を始め、現在に至る。神戸でのアジア・アフリカ感染症リサーチ研究会におけるデング熱の共同研究発表のあと、東北大学を訪問し、1月13日に“Dengue Case Classification and Management”のタイトルで講演を行った。

熱帯感染症であるデングウイルスが原因となるデング熱(DF)とデング出血熱(DHF)の発症者は世界中で毎年5

千万から1億人といわれる。デングウイルスは4つの遺伝的に異なる血清型(DENV1-4)を有する。デング熱血清型のいずれかに感染した場合は、同種血清型に対して生涯免疫が成立するが、異種の血清型には有効でなくて重症化の原因ともされる。4つのタイプのすべてがフィリピンに存在していて、2010年にはデング熱感染症のアウトブレイクがあった。デング熱(DF)は高熱、頭痛、激しい筋肉痛、発疹などインフルエンザのような疾患が特徴付けられる。デング出血熱(DHF)は、血小板数減少、凝固異常としてヘマトクリット(HCT)レベルの増加、胸水、腹水、浮腫を誘発する可能性があり、血漿漏出が特徴である。血漿漏出が適切な輸液をしても続行する場合は、最も深刻なデングショック症候群(DSS)が起こる可能性がある。2009年には、WHO 新診断基準では臨床症状で診断する場合 dengue with or without warning signs, または severe dengue (それぞれ DWS, DWOS, SD) と分類した。これらの診断基準と治療方針を概説され、今後の共同研究に極めて意義深い講演会であった。

(文責: 服部俊夫)

8. 2012年2月6日(月)腎・高血圧・内分泌学分野担当

Jacqui Webster, Ph.D.: The George Institute for
International Health, Co-ordinator, Australian Division of
World Action on Salt and Health

“Key elements of effective interventions to reduce
population salt intake”

要旨: Jacqui 先生は Senior Manager として、政府と協力しながら世界的規模で減塩活動を行っている。世界的な減塩に対する認識や、これまで行われてきたイギリスでの減塩対策や減塩による効果について医療費抑制や動脈硬化等の患者数の減少面から講演した。Jacqui 先生の講演内容について以下に簡単にまとめる。

減塩は高血圧や動脈硬化等の病気を減少させるために費用効果の高い公衆衛生上の介入の一つであると認識されている。またこの介入は臨床的な既存の高血圧治療プログラムによる利益に匹敵するものである。この減塩による効果の観点から、世界各国の多くの国で国際的な減塩構想を展開させており、The George Institute for Global Health も現在のプログラムの再検討、主要特性の説明、将来に向けた戦略開発のための枠組みを構築するためのプロジェクトを開始した。

これまでに32カ国で減塩構想が展開されている事が確認された。この活動の大多数はヨーロッパであり、32カ国中19カ国がヨーロッパであった。またこの活動はアフリカを除くすべての大陸において展開されていた。32の構想の内26の構想は政府によって、5つの構想は非政府組織によって、残り1つの構想は産業界によって行われている。イギリスでは食品中の食塩を減らす減塩対策が政府

によって行われている。その結果、1人当たりの1日食塩摂取量が9.5 gから8.6 gまで減少し、約10%の減塩に成功した。減塩構想が展開している国の多くでは、減塩のために食品産業とともに活動を行っており、消費者の減塩に対する認識を変えるために商品の正面ラベルに減塩対策について記載を行っている。

減塩対策は、1組織の活動だけではなく政府、食品産業、消費者の活動で行い、また国民の健康のために国家的減塩プログラムは簡単で費用効果の高い方法の一つであるとまとめた。

(文責：佐藤恵美子)

9. 2011年2月7日(火) 病理診断学分野担当

Nirukshi Samarajeewa^{1,2}, Evan R. Simpson^{1,3}, Kristy A. Brown^{1,2}: ¹Prince Henry's Institute, Clayton, Victoria; ²Department of Physiology, Monash University, Clayton, Victoria; ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Monash University, Clayton, Victoria
“Understanding the cAMP response element (CRE)-dependent regulation of aromatase in postmenopausal breast cancer”

要旨：The majority of postmenopausal breast cancers are oestrogen-dependent. Tumour-derived factors such as prostaglandin E2 (PGE2) stimulate the CREB-dependent regulation of aromatase by increasing the activity of its promoter II (PII), leading to the increased biosynthesis of oestrogens in adipose stromal cells (ASCs). We have previously demonstrated that the CREB co-activator CRT2 can bind and activate PII via cAMP response elements (CREs) and that its subcellular localisation is regulated by PGE2. There are three known members of the CRT family (CRT1-3) and the regulation of aromatase expression by other CRT members is poorly understood. HIF-1 α is a key mediator of hypoxic responses in tumours and we have identified a putative HIF-response element which overlaps with the proximal CRE of aromatase PII. PGE2 has been shown to stabilise HIF-1 α independent of oxygen availability in human colon and prostate cancer cells. However, the regulation of aromatase expression by HIF-1 α in breast cancer is not yet characterised. This study aimed to characterise the role of CRTs and HIF-1 α in the activation of aromatase PII.

The subcellular localisation of endogenously expressed CRTs was examined by immunofluorescence (IF)/confocal imaging after treatment with PGE2. PGE2 resulted in the nuclear translocation of cytoplasmic CRT2 and CRT3. CRT1 was constitutively peri-nuclear. Reporter assays were performed to assess the effect of the CRTs on PII activity. Basal PII activity was significantly increased with all

CRTs and forskolin (FSK) and phorbol ester (PMA), to mimic PGE2, resulted in a further significant increase in PII activity with CRT2 and CRT3. The highest fold induction with treatment was observed for CRT2. ChIP analysis confirmed that CRTs bind to PII under resting conditions. To determine the contribution of the distal and proximal CREs to CRT-mediated activity of PII, reporter assays were performed using CRE-mutants. Results suggest that both CREs are essential for the maximal induction of PII activity. The subcellular localisation of endogenously expressed HIF-1 α was examined by IF/confocal imaging after treatment with PGE2 and dimethylallyl glycine (DMOG), which stabilises HIF-1 α under normal oxygen tension. Both PGE2 and DMOG resulted in nuclear accumulation of HIF-1 α . ChIP analysis confirmed that HIF-1 α binding to PII is increased with PGE2 and DMOG treatments. Reporter assays were performed to assess the effect of FSK/PMA and DMOG treatments on PII activity after co-transfection with HIF-1 α and/or CREB1. PII activity was significantly increased in HIF-1 α transfected cells in the presence of FSK/PMA and DMOG, and treatment with both FSK/PMA and DMOG led to a further significant increase in PII activity. Interestingly, cells transfected with both HIF-1 α and CREB1 resulted in a co-operative effect on PII activity with both FSK/PMA and DMOG. Mutation of proximal CRE abolished the HIF-1 α /DMOG mediated activation of PII. Hence, it is possible that HIF-1 α contributes to the maximal induction of aromatase PII via binding to the proximal CRE in response to tumour-derived factors such as PGE2 in co-operation with CREB1. In conclusion, this study identifies CRTs and HIF-1 α as modulators of aromatase PII in breast ASCs, thereby furthering our understanding of the complex nature of aromatase regulation in postmenopausal breast cancer. Together with our on-going studies on the role of AMPK in the regulation of breast aromatase, this work provides another link between dysregulated metabolism and breast cancer.

(文責：笹野公伸)

10. 2012年2月20日(月) 病態液性制御学分野・移植・再建・内視鏡外科

Prof. Seth Karp: Director, Vanderbilt Transplant Center, Division of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, Vanderbilt University Medical Center
“米国の肝臓、膵臓、腎臓移植医療”

要旨：米国では年間約6,000例の脳死肝移植が行われている。全国を13のブロックに分けそれぞれの地域で分配する仕組みになっているが、レシピエント登録者とドナーの数に地域で差があり、マサチューセッツ州ではMELD

スコア（ビリルビン、クレアチニン、凝固能などから算出）が30を越えないと移植に当たらないという厳しい状況である。一方テネシー州はドナーの数が多い州であり、アップル創設者の Steve Jobs 氏が Nashville の同病院で肝移植を受けたのもこのような事情を理解していたことからであると思われた。

一方、日本で90%を占める生体肝移植は米国では年々減少傾向であり、特に2年前に Boston と Colorado で生体ドナーの死亡例がありこのことが生体肝移植の減少に拍車をかけている。また近年心停止後のドナー（Donor after Cardiac Death; DCD）を使用する機会が増えているが、この方法は移植後の合併症が多いため注意が必要であると考えられた。

臓器移植に関して、日本と違うのは米国では基本的に30歳以下がドナーの対象者であることである。そのコンセプトとしては確実な生着を期待するためにできるだけ状態のよいグラフトを使用するということである。また臓器移植のレシピエントの待機時間も平均1年未満と日本とは雲泥の差である。

腎臓移植については、生体移植も全体の40%以上を占めるくらい行われており、医療経済の面からも血液透析より腎移植の方が格段に良質な医療であることは間違いない。

一方、研究の話題では Dorsomorphin の紹介があった。この BMP4 を阻害する小分子はすでに動物実験で肝再生を著明に促進させる効果が証明されており、近日中にヒトでの臨床試験が行われる予定であるということであった。日本においては生体肝移植での small for size が問題点で有り、肝再生促進物質が使えたと生存率が上がることが期待される。

（文責：川岸直樹，阿部高明）

11. 2012年4月10日（火）医用画像工学分野担当

Katsuyuki Taguchi : Assistant Professor of Radiology, Johns Hopkins University School of Medicine

“エネルギー分解能を有するフォトンカウンティング検出器を用いた X 線カラー CT イメージング法”

要旨：近年、X 線の量子（フォトン）を計測するエネルギー分解能力のある CT 用検出器が近年開発されている。現行法の X 線の強度を測定するタイプの検出器に対し、後述する様々な臨床的なメリットが期待されている。一方で、検出器の計測率不足やエネルギー応答など非線形な要因の影響があり、計測フォトン数が入力フォトン数より少なくなる、計測されるエネルギースペクトラムが入力スペクトラムから歪んでいる、などの現象が発生する。今回の特別講演会では、この分野の世界最先端の研究者の一人である The Johns Hopkins 大学医学部放射線科の田口克行博士をお迎えし、そのフォトン計測型の検出器を臨床の場に導入する

ための技術的な試みと、それが導入されたときのインパクトの高い臨床応用などを議論して頂いた。

技術的な試みは以下の4つの要素技術の組み合わせである。一つ目の技術は被写体に照射する X 線の強度とスペクトラムの最適化であり、X 線管球の運用条件および、静的あるいは動的なフィルタとの組み合わせで実現する。二つ目は検出器技術、特に上記、フォトン数およびスペクトラムの計測正確度の向上である。三つ目は検出器特性のモデル化およびそのモデルを用いた補正技術であり、不完全な検出器技術を補うことを目的とする。四つ目は量子計測型の検出器に適した画像再構成法であり、被写体辺縁部のデータが不正確なことを補うインテリタ問題、複数のエネルギーウィンド間の計測データの雑音が相互相関を持つなどの統計的特性を利用した方法などを含む。

臨床応用は、現行 CT 装置の改善から革新的なイメージング法まで幅広く考えられる。前者の代表的なものは、コントラスト・ノイズ比が向上できる、患者の X 線被曝量や造影剤量を減少できる、などである。後者の代表的なものは CT による分子イメージング、それに基づく患者個人に最適化された医療などである。

技術的なハードルの難易度は低くはないが、期待される臨床アプリケーションのインパクトも非常に高く将来性を感じさせる研究分野であることが認識できた。

（文責：森 一生）

12. 2011年4月11日（水）臨床生理検査学分野担当

Pieter P de Tombe : Department of Cell and Molecular Physiology, Loyola University Chicago

“Myocardial sarcomere dynamics in health and disease”

要旨：心筋収縮は、活動電位によって上昇した細胞内カルシウムが筋フィラメントと結合し、筋フィラメントが構造的に変化することによって生じる。筋フィラメントは、アクチン・ミオシン・トロポニンなどの多くの蛋白質から構成され、収縮はアクチン・ミオシン間の滑り運動によって生じ、調節蛋白であるトロポニンとカルシウムとの結合/解離によって制御されている。トロポニンは、T（トロポミオシンとの結合部位）・C（カルシウムとの結合部位）・I（ミオシン ATP 分解酵素抑制部位）より構成されている。講演の前半部分は、筋フィラメントが心不全時に機能不全に陥る機序について、後半部分はサルコメア伸展によって筋フィラメントが活性化する機序についてトロポニンの関与を中心に行われた。

心不全の原因として心筋収縮能の低下があり、心筋細胞内に存在するカルシウム関連蛋白質の変化による細胞内カルシウム動態の異常がその主な原因と考えられてきた。ところが、筋フィラメントを用いて、カルシウムと張力の関係を求めると、不全心の筋フィラメントではカルシウムに

対する張力反応が低下しており、不全心では筋フィラメントそのものにも機能不全が認められることが明らかになってきた。演者らは、不全心筋では、トロポニンIとTにおいてリン酸化が生じており、これが不全心筋における収縮能低下に関与しうることを明らかにした。

一方、筋フィラメントがサルコメア伸展によって活性化することはフランク・スターリングの法則として古くから知られているものの、その機序は不明であった。近年、サルコメア伸展による格子間隔の縮小によるアクチン・ミオシン間の距離短縮がその一因と考えられてきたが、依然として多くの矛盾点が指摘されている。演者らは、骨格筋では伸展による筋フィラメントの活性化が少ないことから、心筋トロポニンIを部分的に骨格筋トロポニンIに組み替えることで、サルコメア伸展による心筋フィラメント活性化の機序を明らかにしつつある。

(文責：三浦昌人)

13. 2012年4月16日(月) 心臓血管外科学分野担当

Dr. Roberto Lorusso : Community Hospital, Piazzale Spedali Civili

“Postoperative Degeneration of Bioprosthetic Valve for Aortic Valve Replacement : Preventable or Inevitable ?”

Structural valve degeneration (SVD) following implantation of a heterologous tissue valve has been represented a major issue in postoperative outcome of patients undergoing cardiac valve replacement. Mechanisms underlying such a phenomenon are not fully understood, and range from prosthetic-related to patient-related factors.

Characteristics of the artificial valve tissue, hemodynamic performance, and patient/prosthesis geometrical and anatomical relationships have been shown to play a critical role in determining an unfavourable outcome with regards to SVD occurrence.

Recent clinical and experimental findings have gradually highlighted the impact of patient-related factors in the mechanisms favouring tissue valve degeneration. Atherosclerosis has been shown to act as a predisposing milieu for anticipated postoperative bioprosthetic dysfunction. A recent multicentre retrospective study conducted by our group has recently shown that diabetes mellitus also represents an extremely important negative determinant of late biological valve outcome, particularly in patients with poor control of the metabolic disease and treated with insulin therapy. Metabolic syndrome and other conditions compromising the integrity of the blood and endothelium have been also documented to predispose to accelerated bioprosthetic degeneration and SVD appearance.

Our group is fully committed to enhance and improve the understanding of the precise factors and mechanisms underlying postoperative SVD of biological valve substitute for cardiac valve replacement, and is also extremely engaged in pre-clinical and clinical investigations to assess whether any modifiable procedure (from surgical to pharmacological intervention) might provide any protection or limitation against postoperative SVD. Our findings about the use of statins in animals to smooth the postoperative degeneration of biological valve tissue appears promising, and other studies are ongoing to provide further insights about the contributions of peculiar atherosclerotic-related conditions and potential treatment to prevent or limit biological valve SVD.

(文責：齋木佳克)

14. 2012年4月23日(月) 整形外科科学分野担当

Professor Vo Van Thahn : Spinal Surgery Department A Hospital for Trauma-Orthopedics, Vietnam

“Activities of Hospital for Trauma-Orthopedics and how to take care of poor scoliotic patients in Vietnam”

要旨：ベトナム、ホーチミン市にある Hospital for Traumatology and Orthopedics では2011年に33,712件の手術が行われた。これは10年前の約3倍にも達している。施設設備は十分とは言いがたいが、外来待合室にはいつも患者であふれている。交通事故患者は1日150人が受診し、そのうち50人が入院する。1日に100~150件の手術が行われている。整形外科手術は顕微鏡手術を用いた切断肢再接着術から、人工股関節・膝関節置換術、膝・肩関節鏡、脊椎矯正固定術、頸椎弓形成術などあらゆる整形外科手術を行っている。演者は1967年から脊椎手術を始め専門としてきた。最近では従来法よりも小皮切で胸椎、腰椎病巣搔爬、固定術ができるようになった。思春期特発性側弯症に対する矯正固定術は2002年から椎弓根スクリューを胸椎にも刺入する方法を導入し、より良い矯正が得られるようになった。しかし側弯症手術に用いるインプラントは一般のベトナム人には非常に高価であり、患者の1/3は企業などからの寄付金を得て手術治療が行われている。

(文責：中村 豪)

15. 2012年5月11日(金) 医療安全推進室担当

Ray Goellner, Pharm. D : Clinical Assistant Professor Pharmacy Practice and Science, The University of Arizona College of Pharmacy

“アメリカの病院における医療安全の取り組み—Medication Safety in Dispensing and Administration—”

要旨：Ray Goellner、薬学博士はニューメキシコ州の

Gila 医療センターの薬剤部長で病院経営（病院長）の補佐を勤めながら、アリゾナ薬学大学で教鞭をとっており、東北大学病院薬剤部とのつながりが深い方である。来仙の機会に米国の投薬システムと投薬のエラー防止について講演をしていただいた。講演では新しい投薬システム Pyxis Medstation system® を紹介された。このシステムは、病棟にサテライト薬品ボックス（Pyxis Unit）を置き、看護師が自分の指紋認証と患者のバーコード認証を行って自動的に開いた薬品ボックスから、医師の処方指示した薬剤を取り出して与薬する（認証により投与すべき薬剤の引出しと引出のケースのフタが開き、指示された錠剤をその都度看護師が取り出して与薬する）というものであった。このシステムにより投薬ミスがほぼゼロになったと話された。このシステムを可能にしているのは、一般病棟に看護師が患者 5 人に対し 1 人と多数配置されていること、病棟に薬品ボックスを管理する薬剤技師（Pharmacy technician）が常駐していること、患者の平均在院日数が 4.6 日と極めて短いこと、設備投資が可能な資金があること、と思われた。この講演で、米国では入院患者は自分で薬剤を管理してはならない、すなわち入院患者の薬はすべて医療者が管理しなければならないという規則があることを知った。東北大学病院の投薬ミスの 20% は患者の自己管理の間違いであることに鑑み、あらためて医療ミスと文化・医療制度の違いについて考えさせられた。また、日本の投薬ミス、副作用に関する研究 JADE study に触れ、日本で投薬事故が多いのは、在院日数が長いからであり、日本も在院日数を短くすれば投薬事故はもっと少なくなるはずだと主張された。これには、フロアからも疑問視する意見が出された。米国の医療事情、最新の投薬システム、安全対策の状況を知ることができて、大変有意義な講演会であった。

（文責：藤盛啓成）

以降、切断率が 14%、全生存率は 60～70% に向上している。原発性肉腫の患肢温存手術の目的は腫瘍の完全切除、機能の温存、組織欠損の再建である。理想的な再建とは機能が最大限に温存され、合併症が少なく、患者および家族の十分な受け入れが得られ、結果が予測可能で、丈夫なことである。Endoprosthetic Replacement（以下 EPR）の欠点は、高価であり、時とともに合併症が増加し、将来的な切断が 10% に及ぶことである。現在、当院で EPR は年間 100 例を越えており、骨肉腫（総計 793 例）が最も多く、ついで骨転移癌（336 例）、軟骨肉腫（255 例）が続く。近年、骨転移癌が年間 20 例以上に増加しており、生活の質や疼痛の改善のみならず、乳癌や腎癌などでは生命予後の改善も期待できる。40 年にわたる EPR の経験から、私たちはインプラントの耐久性、失敗の様式、設計、ゆるみ、術式、感染、小児における問題点、機能的予後について多くを学んだ。部位としては上腕近位・大腿骨近位は成績が良好だった。Fixed hinge 型人工膝関節ではゆるみが生じやすかった。Custom-made 型と比較し Modular 型は緊急手術にも対応可能であり、現在、使用が増加している。小児については関節温存と骨の成長への対処が大きな問題点である。EPR は多くの部位において早期の機能回復が期待でき、Hydroxyapatite (HA) collar がゆるみの問題を解決しつつあるが、感染が術後 10 年で 20% を越えており、現在の最も大きな問題点といえる。

（文責：保坂正美）

16. 2012 年 5 月 21 日（月）整形外科科学分野担当

Mr. Adesegun Abudu, FRCS: Department of Orthopaedics and Musculoskeletal Oncology, Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham, UK

“Endoprosthetic Replacements of Major Bones—Lessons learned over 40 years”

要旨：Royal Orthopaedic Hospital は整形外科の専門病院で、イギリスにおける骨・軟部腫瘍のセンターである。190 の病床と 10 の手術室を有し、腫瘍部門の中心スタッフは 5 名の整形外科腫瘍専門医の他に各専門医（放射線科、病理など）、癌専門看護師、理学療法士、秘書である。1970 年当初、年間 10 例未満だった骨悪性腫瘍の新規登録患者は年々増加し、2007 年現在、年間 180 例を越えている。現在、骨悪性腫瘍の 85% に患肢温存手術が行われている。骨肉腫とユーイング肉腫では 1970 年以前は 90% に四肢切断術が行われ、全生存率が 10～20% であったが、1970 年